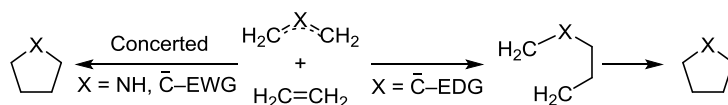


Механизмы образования пятичленных циклов в реакциях присоединения этилена к азометин-илиду и аллил-аниону

Михаил Е. Клецкий^{1*}, Олег Н. Буров¹, Никита С. Федик¹, Сергей В. Курбатов¹

¹ Южный федеральный университет,
ул. Зорге, 7, Ростов-на-Дону 344090, Россия; e-mail: mkletsii@yandex.ru

Поступило 28.06.2016
Принято 10.08.2016



Для широкого круга систем при помощи расчетов *ab initio* в базе MP2/6-311++G(d,p) проведено сравнительное изучение механизмов образования пирролидина и циклопентил-аниона в реакциях присоединения этилена к аллил-аниону, азометин-илиду, а также к их π -донорно- и π -акцепторнозамещенным производным. Расчеты показали, что при взаимодействии аллил-аниона с этиленом стабилизация промежуточной пятицентровой структуры симметрии C_s происходит благодаря эффекту прямого донирования электронной плотности, тогда как в случае азометин-илида регулируется одновременно эффектами прямого и обратного донирования. Показано, что введение в центральное положение аллил-аниона π -электроноакцепторных заместителей позволяет провести процесс циклоприсоединенияconcertно и синхронно, тогда как в случае азометин-илида и при π -донорном, и при π -акцепторном замещении по атому азота реакция будет протекать по одностадийному механизму, за исключением пространственно-затрудненных реагентов.

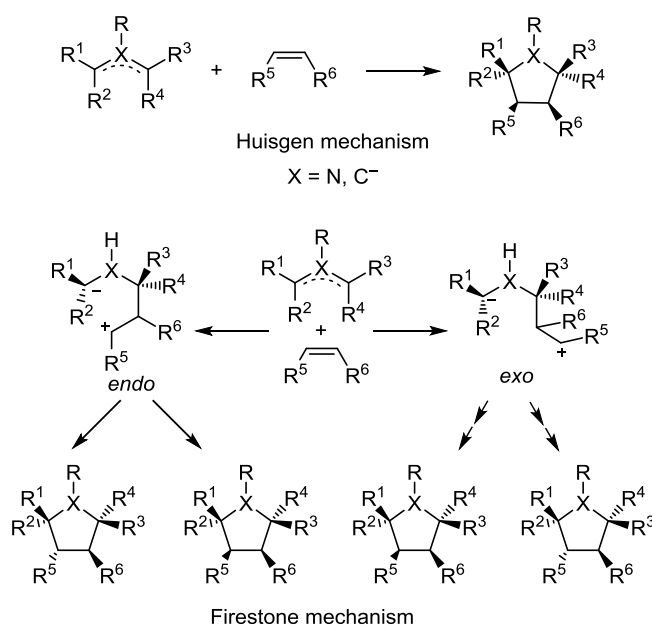
Ключевые слова: азометин-илид, аллил-анион, пирролидин, циклопентил-анион, расчеты *ab initio*, теория возмущений MP2, циклоприсоединение.

К важнейшим методам формирования углерод-углеродных связей относятся реакции циклоприсоединения (ЦП), интерес к которым не ослабевает на протяжении десятилетий.^{1–3} Сегодня этот давно известный синтетический подход продолжает интенсивно развиваться благодаря использованию новых (в том числе хиральных) реагентов^{4,5} и металлокомплексного катализа.⁶

К этой группе процессов относятся уже ставшие классическими (4+2)-ЦП (диеновый синтез) и (3+2)-ЦП.^{7–11} Последнему типу реакций посвящены детальные обзоры синтетических исследований, проведенных за последние полвека, и ряд расчетных работ, в которых описаны возможные механизмы процессов.^{8–10,12,13} Для рассматриваемых реакций возможны одностадийный (concertный, разрешенный правилами сохранения орбитальной симметрии^{14–15}) и постадийный пути, которые нередко называют соответственно механизмами Хьюсгена и Файерстоуна^{7,16} (схема 1).

Важнейшую группу реакций (3+2)-ЦП образуют процессы с участием полярных реагентов (диполей и диполярофилов), широко используемые для формирования пятичленных гетероциклических фрагментов, входящих в состав разнообразных скаффолдов и привилегированных структур для медицинской химии.^{17–19} В частности, использование в реакциях ЦП

Схема 1



азометин-илидов в качестве 1,3-диполей ($X = N$, $R = H$ на схеме 1) представляет несомненный интерес для построения пирролидинового цикла, который, как известно, входит в состав аминокислот и алкалоидов.²⁰

Производные пирролидина могут ингибировать матриксную металлопротеиназу, ответственную за развитие генетических патологий,²¹ обладают противоопухолевыми,²² противоишемическими,²³ антимикробными²⁴ и антидепрессантными свойствами.²⁵

Другим удобным способом получения пирролидиновых циклов является взаимодействие солей на основе 2-азааллил-аниона с олефинами ($X = N$, $R = Li$ на схеме 1).¹¹ Все эти реакции, как правило, идущие по концертным механизмам, позволяют прицельно (стерео- и региоселективно) получать продукты с заданной структурой и свойствами.

Так, азометин-илиды были неоднократно использованы для стерео- и региоселективного получения новых суперэлектрофильных и физиологически активных аренов замещенных электроакцепторными группами.^{26–31} Примеры получения смеси энантио- и диастериомеров крайне редки и, скорее, являются исключением.³²

Многочисленные экспериментальные данные о регио- и стереоселективности реакций ЦП с участием азометин-илидов подтверждаются и данными квантово-химических расчетов. Например, для (3+2)-ЦП азометин-илида к олефинам в большинстве работ на поверхности потенциальной энергии (ППЭ) обнаруживается единственное переходное состояние симметрии C_s , что было впервые показано при помощи полумпирических (PM3) и *ab initio* расчетов в базисе 3-21G.³³ Это же переходное состояние, рассчитанное в приближениях теории функционала плотности (DFT), обсуждается и в сообщении.³⁴ Однако, несмотря на доказанную расчетами³⁴ одностадийность процессов, соответствующие переходные состояния оказались не строго симметричными, хотя найденная равновесная геометрия изолированного азометин-илида была симметрии C_{2v} .

Редкие примеры постадийного механизма (3+2)-ЦП с участием азометин-илида были обнаружены для случаев стерически перегруженных реагентов. Так, в работе³⁵ были опубликованы результаты экспериментального и теоретического (расчеты DFT B3LYP/6-31G(d)) изучения процессов ЦП изомерных 1,3-дизамещенных азометин-илидов к производным фумаровой и малеиновой кислот. Авторы показали, что конкуренция концертного и постадийного механизмов зависит как от природы заместителей в 1,3-диполе и диполярофиле, так и от стерических факторов, и в рассмотренных ими случаях реакции протекают по сходным постадийным механизмам, приводящим к одной и той же смеси продуктов.

Далее обратимся к углеводородному изоэлектронному аналогу азометин-илида – аллил-аниону, изолированному и в паре с противоионом (обычно с катионами щелочных металлов; $X = C^-$, $R = Li^+$, Na^+ , K^+ на схеме 1), см. также работы.^{11,36} Следует отметить, что, хотя присоединение аллил-аниона к углерод-углеродным кратным связям приводит к образованию карбоцикла, исследование подобных реакций является, на наш взгляд, важным и для гетероциклической химии, в

особенности химии нитроаренов, конденсированных с пятичленными π -дефицитными гетероциклами.¹

Известно, что суперэлектрофильные свойства нитробензофураксанов и нитробензофуразанов во многом обусловлены низкой ароматичностью именно шестичленного карбоцикла,^{37–39} и следствием этого является их способность вступать в реакции (3+2)- и (4+2)-ЦП как с прямыми, так и с обращенными электронными требованиями.

Не менее важны аналогичные $4\pi_s+2\pi_s$ -ЦП для функционализации гетероциклов. Например, реакции ЦП нитробензоксадиазолов к производным дендралена⁴⁰ и циклопентадиена⁴¹ приводят к новым поликарбоциклическим производным нитробензофураксанов, представляющим большой интерес для медицинской химии (в экспериментах *in vivo* нами установлено, что их производные являются эффективными экзогенными донорами оксида азота(II) – мультимодального регулятора физиологических и патологических процессов в организме человека²⁹).

Известно, что только аллил-анионы с замещением протона при атоме С-2 на электроакцепторную группу способны вступать в реакции ЦП к 2π -электронной системе.^{11,42} Эти процессы протекают концертно и, следовательно, селективно,⁴³ однако в ряде случаев удается выделить интермедиаты, образующиеся на постадийном пути.⁴⁴ В отличие от азометин-илида, изолированный аллил-анион оказался весьма сложной системой для понимания механизмов (3+2)-ЦП. Так, проведенные нами расчеты индексов глобальной электрофильности Парра (ω)^{45,46} показали для системы этилен + аллил-анион* незначительное значение разности ω (0.42 эВ), что свидетельствует в пользу одностадийного механизма ЦП.^{40,47} Однако, по данным расчетов,^{12,13} в этой реакции промежуточной структуре симметрии C_s на ППЭ отвечает седловая точка второго порядка. И даже, несмотря на то, что ЦП аллил-лития к этилену может протекать через единственное переходное состояние симметрии C_s , тем не менее оно оказалось энергетически менее выгодным, чем переходные состояния на постадийном пути.¹³

В работе¹² в качестве причины несоответствия результатов расчетов ожиданиям, основанным на представлениях об ароматичности переходного состояния,⁴⁸ была указана необычная равновесная геометрия аллил-аниона – по расчетам MP/6-31G(d), симметрии C_2 . Несмотря на то, что в работе¹³ для изолированного аллил-аниона была установлена симметрия C_{2v} , все процессы с его участием и с участием некоторых его производных (включая электронейтральный аллил-литий) оказались постадийными (расчеты MP2(fc)/6-31+G(d)//HF/6-31+G(d)).**

* Регио- и стереонаправленность реакций ЦП коррелирует с параметрами нуклеофильности/электрофильности реагирующих систем.^{45,46} Значение $\Delta\omega$ для изоэлектронной пары азометин-илид + этилен также весьма мало (0.36 эВ).

** Любопытно, что два других $4\pi_s+2\pi_s$ -процесса – ЦП этилена к бутадиену и аллил-катиону – также протекают по разным механизмам: первый концертно, второй постадийно.¹²

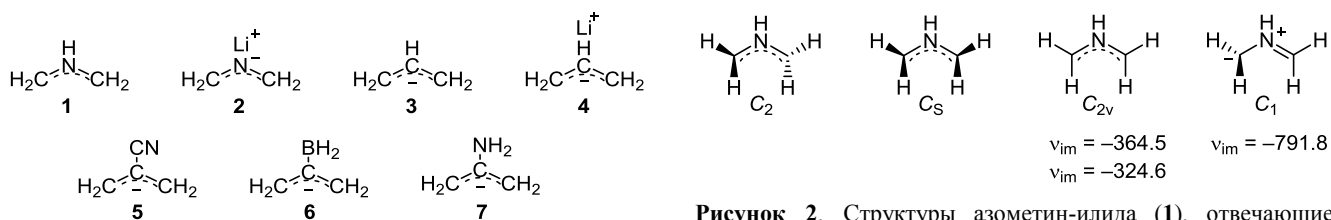


Рисунок 1. Азометин-илиды **1**, **2** и аллил-анионы **3–7**, исследованные в настоящей работе.

Целью настоящего исследования является изучение важнейших механизмов образования пятичленных циклов: сравнение реакционной способности азометин-илида (**1**) и аллил-аниона (**3**) в реакциях их присоединения к этилену и определение электронных и структурных факторов, регулирующих селективность процессов. Для решения такой задачи впервые в круг детально рассмотренных систем, помимо простейших – азометин-илида (**1**) и аллил-аниона (**3**), а также соответствующих литиевых солей **2** и **4**, были также включены их производные, полученные при замещении центрального атома водорода на π -электроноакцепторную (анион **5**) или π -электронодонорную группу (анионы **6**, **7**, рис. 1; другие структуры указаны в табл. 10).

Для всех указанных на рис. 1 систем нами были проведены квантово-химические *ab initio* расчеты минимальных энергетических путей (МЭП) ЦП в базисах 6-31++G(d,p) и 6-311++G(d,p) с учетом корреляционных поправок по теории возмущений Меллера–Плессетта второго порядка (MP2).^{49,50*} Как известно, процессы (3+2)-ЦП слабо зависят от растворителя и часто протекают в малополярных средах,^{1,29} поэтому расчеты проводились в газовой фазе.

ЦП азометин-илида к этилену. На первом этапе нами была изучена геометрия изолированного азометин-илида (**1**). В расчетах MP2/6-311++G(d,p) его равновесная геометрия в реакции ЦП отвечает делокализованной структуре симметрии C_S (рис. 2). Минимумам ППЭ соответствуют две формы – симметрии C_2 и C_S . При этом структура симметрии C_S термодинамически выгодней на 0.9 ккал/моль,** а плоская структура азометин-илида симметрии C_{2v}

* Мы показали, что только в базисе MP2/6-311++G(d,p) удается корректно воспроизвести соотношения электрофил/нуклеофил для рассматриваемых случаев. В других базисах аллил-анионы или азометин-илиды оказались по отношению к этилену не нуклеофилами, а электрофилами (см. сопроводительные материалы).

** Здесь и далее в тексте рассматривается изменение свободной энергии Гиббса вдоль МЭП ЦП.

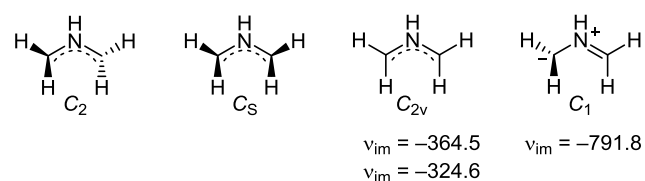


Рисунок 2. Структуры азометин-илида (**1**), отвечающие стационарным точкам на ППЭ и значения их колебательных частот в см^{-1} .

является седловой точкой второго порядка (число мнимочастотных колебаний $\lambda = 2$), хотя и лежит ниже структуры C_S по энергии на 0.1 ккал/моль. Асимметричная структура C_1 с локализованными зарядами отвечает переходному состоянию ($\lambda = 1$) и лежит выше по энергии (относительно структуры симметрии C_S) на 38.2 ккал/моль.

По данным расчетов MP2/6-311++G(d,p), взаимодействие азометин-илида (**1**) с этиленом (**8**) протекает безбарьерно с сохранением вдоль МЭП симметрии C_S (табл. 1). Первоначально образующейся в реакции циклической структуре **9** (схема 2) симметрии C_S отвечает седловая точка первого порядка, лежащая на пути дальнейших конформационных превращений (псевдовращения) пирролидинового цикла (геометрические характеристики всех систем размещены в файле сопроводительных материалов). Как было показано ранее,^{51,52} структура **9** может переходить при этом в более устойчивые *twist*-конформации **9'** и **9''** (схема 2).

Схема 2

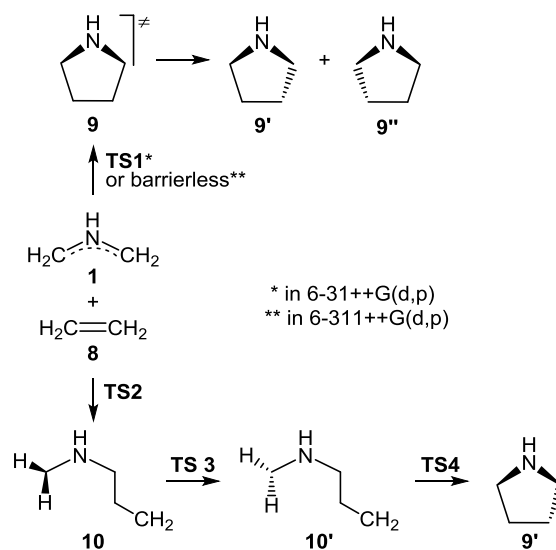


Таблица 1. Полные энергии (E), относительные энергии (E_{rel}), относительные энергии Гиббса (G_{rel}), относительные энергии с учетом поправок ZPE ($(E + \text{ZPE})_{\text{rel}}$) стационарных точек МЭП реакций на схеме 2 по данным расчетов MP2/6-311++G(d,p)

Энергии	1 + 8	9	9'	TS2	10	TS3	10'	TS4
E , а. е.	-211.86495	-211.91368	-211.98267	-211.84865	-211.86007	-211.85538	-211.85575	-211.84559
E_{rel} , ккал/моль	0.0	-72.8	-73.9	10.2	3.1	6.0	5.8	12.1
G_{rel} , ккал/моль	0.0	-52.4	-54.0	23.7	17.5	19.6	19.8	26.7
$(E + \text{ZPE})_{\text{rel}}$, ккал/моль	0.0	-65.0	-65.8	12.7	6.3	8.2	8.7	15.2

Тем не менее взаимодействие азометин-ирида (**1**) и этилена (**8**) описывалось ранее как одностадийный процесс с невысоким барьером активации.³⁴ Таким образом, очевидно, что предсказываемый расчетами механизм реакции зависит от выбранных метода и базиса. Действительно, при переходе к расчетам MP2/6-31++G(d,p) взаимодействие азометин-ирида (**1**) с этиленом (**8**) оказывается одностадийным процессом с барьером в 10.2 ккал/моль и единственным переходным состоянием TS1 симметрии C_s (схема 2, табл. 1 и файл сопроводительных материалов). Как и в более широком базисе MP2/6-311++G(d,p), предшествующая пирролидину структура **9** симметрии C_s является переходным состоянием на пути псевдотворения цикла и перегруппировывается далее в *твист*-конформеры **9'** и **9''**.

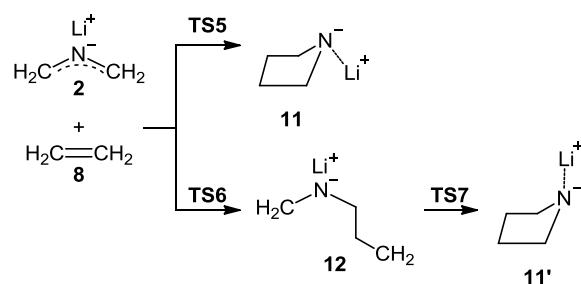
Расчеты в рамках DFT также обнаружили концертный механизм ЦП³⁴ с асимметричным переходным состоянием. Проверка в базисе B3LYP/6-311+G(d,p) результатов цитируемой работы, но с принудительным заданием симметрии C_s привела к единственному близкому по характеристикам переходному состоянию. При этом образующийся пятичленный цикл (пирролидин) в аксиальной *твист*-конформации^{51,52} представляет собой локальный минимум на ППЭ, а не седловую точку первого порядка, как было в случае расчетов *ab initio* систем, представленных на схеме 2. Это свидетельствует о том, что относительная стабильность конформеров пирролидина, получаемых в псевдотворении, также зависит от выбранных метода расчета и базиса.

Очевидно, что, помимо одностадийного механизма присоединения азометин-ирида (**1**) к этилену (**8**), может реализовываться и постадийный. По данным наших расчетов, на первой стадии неконцертного пути с барьером TS2 в 23.7 ккал/моль образуется *экзо*-интермедиат **10**. Далее он трансформируется в структуру **10'** с одной пирамидально инвертированной метиленовой группой и несколько отличной геометрией скелета, чтобы далее перейти пространственно оптимальную для замыкания цикла конформацию. При этом терминальные атомы водорода отклоняются в противоположную сторону (по сравнению с интермедиатом **10**), преодолевая барьер всего в 2.1 ккал/моль (TS3), после чего протекает циклизация в конечный продукт **9'** (схема 2, табл. 1 и файл сопроводительных материалов). Как показали расчеты, *эндо*-ЦП невозможно: геометрическая оптимизация промежуточной пятицентровой структуры неизбежно приводит

к точке TS1, отвечающей концертному механизму.

ЦП метиленаминометанида лития к этилену. Простейший изоэлектронный ионный аналог азометин-ирида – метиленаминометанид лития (**2**) – был подробно рассмотрен ранее,¹³ однако полученные нами данные приводят к противоположным выводам по сравнению с опубликованными, что по-прежнему является следствием перехода к более широкому базисному набору. Так, на пути присоединения метиленаминометанида лития (**2**) к этилену (**8**) нами было обнаружено единственное переходное состояние TS5 симметрии C_s , отвечающее за образование продукта **11** также симметрии C_s с экваториальным расположением иона лития (схема 3, табл. 2).

Схема 3



Альтернативное постадийное присоединение так же, как и в случае азометин-ирида, протекает исключительно по *экзо*-пути и включает две стадии. Энергия активации первой (лимитирующей) стадии составляет 32.1 ккал/моль (TS6). Далее цвиттер-ионный интермедиат **12** перегруппировывается в продукт **11'** через переходное состояние TS7 с барьером всего 5.1 ккал/моль (схема 3, табл. 2). Интересно отметить, что продукты одностадийного и синхронного процессов **11** и **11'** отличаются положением катиона лития: экваториальное в случае формы **11** и аксиальное в форме **11'** (рис. S3 в сопроводительных материалах).

Расчеты показывают, что и в случае азометин-ирида (**1**), и в случае метиленаминометанида лития (**2**) концертное синхронное присоединение этилена является энергетически более выгодным по сравнению с постадийным. Попытка найти переходное состояние, отвечающее *эндо*-присоединению, неизбежно приводит к концертному механизму. Для ряда других азометин-иридов (амино-, гидрокси-, циано-, нитро- и трифторметильных производных) выводы о механизме ЦП не меняются (см. далее).

Таблица 2. Полные энергии (E), относительные энергии (E_{rel}), относительные энергии Гиббса (G_{rel}), относительные энергии с учетом поправок ZPE ($(E + ZPE)_{rel}$) стационарных точек МЭП реакций на схеме 5 по данным расчетов MP2/6-311++G(d,p)

Энергии	2 + 8	TS5	11	TS6	12	TS7	11'
E , а. е.	-218.77682	-218.76088	-218.84056	-218.74589	-218.74956	-218.74183	-218.85243
E_{rel} , ккал/моль	0.0	10.0	-40.0	19.4	17.1	22.0	-47.4
G_{rel} , ккал/моль	0.0	23.5	-21.5	32.1	31.0	36.1	-29.0
$(E + ZPE)_{rel}$, ккал/моль	0.0	11.9	-33.7	21.3	19.9	24.7	-40.5

ЦП аллил-аниона к этилену. Исходная геометрия аллил-аниона (**3**) в базисе MP2/6-311++G(d,p) – это делокализованная структура симметрии C_2 (рис. 3, см. также сопроводительные материалы и подробный перечень экспериментальных и теоретических исследований в работе¹³). Структуры симметрии C_S и C_{2v} на ППЭ являются седловыми точками второго порядка, хотя и лежат на 1.7 и 1.3 ккал/моль ниже структуры с симметрией C_2 соответственно. Структура симметрии C_1 с зарядом, локализованным на терминальной группе CH_2 , упоминаемая в статье,¹³ вообще не соответствует минимуму, а является истинным переходным состоянием, лежащим выше исходной системы симметрии C_2 на 21.9 ккал/моль.

Синхронное сближение аллил-аниона (**3**) и этилена (**8**) приводит к образованию промежуточной структуры, которой на ППЭ отвечает седловая точка второго порядка, лежащая на 5.4 ккал/моль выше бесконечно разделенных реагентов (схема 4).

К этим же выводам пришли в свое время и другие авторы,^{12,13} несмотря на то, что использовали другие базисные наборы и методы. Мы также изучили промежуточные структуры симметрии C_S разными методами (B3LYP, CAM-B3LYP, X3LYP, lc-WPBE, PBE, M06HF, QCISD) и в разных базисах (6-31G(d,p), 6-31++G(d,p) и 6-311++G(d,p)) (табл. 3). Оказалось, что во всех случаях исследованные структуры имеют очень близкие геометрии и всегда отвечают на ППЭ холму (седловой точке второго порядка, $\lambda = 2$). Как показали расчеты, не существует ни синхронных, ни асинхронных одностадийных путей ЦП, и процесс может протекать только постадийно.

Эндо-сближение реагентов приводит на первой стадии к образованию только одной связи C–C между аллил-анионом и этиленом через переходное состояние **TS8**, и далее к образованию интермедиата **13**, который трансформируется в конечной циклопентил-анион **14** через переходное состояние **TS9** (схема 4). Альтернативное *экзо*-сближение реагентов является уже трехстадийным процессом: на первой стадии образуется интермедиат **15**, который через переходное состояние **TS11** превращается в интермедиат **13**, лежащий на *эндо*-пути образования циклопентил-аниона **14** через состояние **TS9** (схема 4, табл. 4). Таким образом, для взаимодействия аллил-аниона (**3**) и этилена (**8**) единственно возможный путь образования циклического продукта – это постадийный процесс.¹³

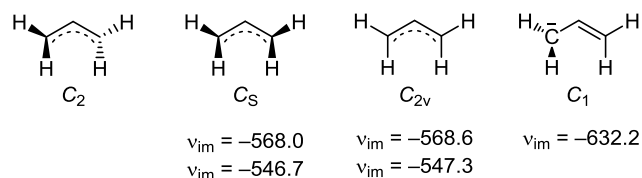


Рисунок 3. Структуры аллил-аниона (**3**), отвечающие стационарным точкам на ППЭ. Значения колебательных частот (ν_{im}) в cm^{-1} .

Таблица 3. Порядок промежуточной седловой точки (число мнимочастотных колебаний) на пути симметричного сближения аллил-аниона (**3**) и этилена (**8**)

Метод	Порядок седловой точки, λ		
	6-31G(d,p)	6-31++G(d,p)	6-311++G(d,p)
B3LYP	2	2	2
CAM-B3LYP	2	2	2
X3LYP	2	2	2
lc-WPBE	2	2	2
PBE	2	2	2
M06HF	2	2	2
QCISD	–	2	–

Схема 4

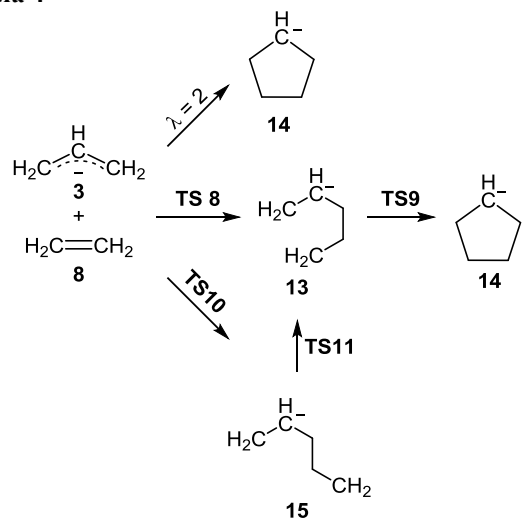


Таблица 4. Полные энергии (E), относительные энергии (E_{rel}), относительные энергии Гиббса (G_{rel}), относительные энергии с учетом поправок ZPE ($(E + ZPE)_{rel}$) стационарных точек МЭП реакций на схеме 4 по данным расчетов MP2/6-311++G(d,p)

Энергии	3 + 8	TS8	13	TS9	14	TS10	15	TS11
E , а. е.	-195.25639	-195.25620	-195.25603	-195.25571	-195.29321	-195.25562	-195.26681	-195.26068
E_{rel} , ккал/моль	0.0	0.1	0.2	0.4	-23.1	0.5	-6.5	-2.7
G_{rel} , ккал/моль	0.0	37.8	33.7	39.6	-5.4	13.0	8.1	12.3
$(E + ZPE)_{rel}$, ккал/моль	0.0	42.3	38.5	43.5	-1.6	17.9	12.7	16.4

ЦП аллил-лития к этилену. Для рассматриваемого взаимодействия результаты наших расчетов полностью соответствуют работе.¹³ Концертное присоединение этилена (**8**) к аллил-литию (**4**) с образованием продукта **16** симметрии C_s протекает через единственное высоколежащее по энергии симметричное переходное состояние **TS12** в том случае, когда катион лития не находится на пути сближения реагентов (схема 5, табл. 5). При этом дальнейшая оптимизация структуры **16** приводит к системе **16'** симметрии C_s , в которой протон удалается от циклопентил-аниона примерно на 0.1 Å. Когда же протон находится между сближающимися частицами, это приводит к блокировке синхронного пути и развитию процесса по постадийному механизму образования системы **16**.¹³

Схема 5

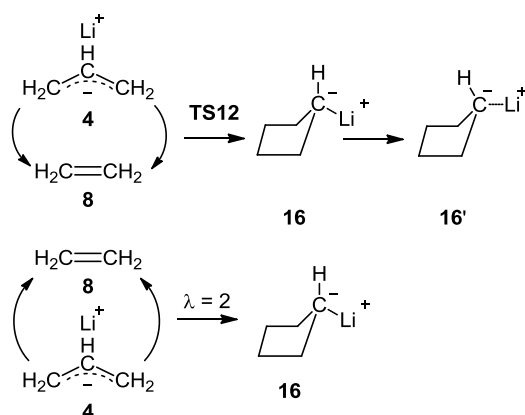


Таблица 5. Полные энергии (E), относительные энергии (E_{rel}), относительные энергии Гиббса (G_{rel}), относительные энергии с учетом поправок ZPE ($(E + ZPE)_{rel}$) стационарных точек МЭП реакций на схеме 5 по данным расчетов MP2/6-311++G(d,p)

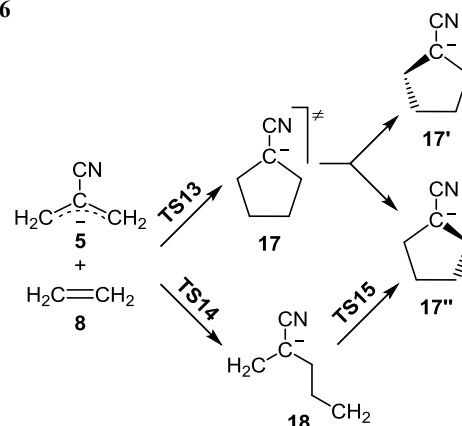
Энергии	4 + 8	TS12	16	16'
E , а. е.	-202.75678	-202.72122	-287.78102	-287.79192
E_{rel} , ккал/моль	0.0	22.3	-19.0	-22.1
G_{rel} , ккал/моль	0.0	35.8	-1.7	-4.8
$(E + ZPE)_{rel}$, ккал/моль	0.0	24.2	-13.5	16.0

Таблица 6. Полные энергии (E), относительные энергии (E_{rel}), относительные энергии Гиббса (G_{rel}), относительные энергии с учетом поправок ZPE ($(E + ZPE)_{rel}$) стационарных точек МЭП реакций на схеме 6 по данным расчетов MP2/6-311++G(d,p)

Энергии	5 + 8	TS13	17	TS14	18	TS15	17'
E , а. е.	-287.32443	-287.32764	-287.39076	-287.31880	-287.32041	-287.31561	-287.39081
E_{rel} , ккал/моль	0.0	-2.0	-41.6	3.5	2.5	5.5	-41.7
G_{rel} , ккал/моль	0.0	11.9	-21.8	17.0	16.7	20.4	-22.8
$(E + ZPE)_{rel}$, ккал/моль	0.0	0.4	-34.4	5.8	5.8	8.7	-34.4

ЦП 2-цианоаллил-аниона к этилену. Выше уже отмечалось, что экспериментально ввести во взаимодействие с этиленом удается только аллил-анионы с электроноакцепторными заместителями при атоме С-2,^{11,36} поэтому мы также рассмотрели в качестве модели реагента 2-цианоаллил-анион (**5**). По расчетам, синхронный путь реакции протекает через низкоэнергетическое переходное состояние **TS13** (схема 6, табл. 6), а циклической структуре **17** с аксиальным расположением нитрильной группы на ППЭ отвечает седловая точка первого порядка для конформационных превращений продукта (псевдодвращения) в хиральную пару "twist"-конформеров цианоциклопентил-аниона **17'** и **17''** (как ранее для пирролидина **9**). При этом конкурирующей является двустадийная реакция, протекающая через нециклический интермедиат **18** с барьером (**TS14**) в 5.8 ккал/моль и далее через переходное состояние **TS15** с барьером в 2.9 ккал/моль ведущая к циклопентиланиону **17''**. В то же время постадийный механизм оказался менее выгодным кинетически (схема 6, табл. 6).

Схема 6

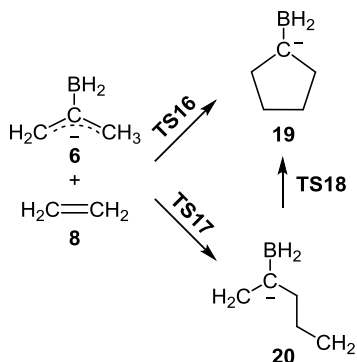


ЦП 2-борилаллил-аниона к этилену. Аллил-анион, замещенный у атома С-2 π -акцепторной борогидридной группой (BH_2), ранее уже рассчитывался неэмпирически,¹³ причем предпочтительным оказался постадийный путь реакции его присоединения к этилену. Мы проверили эти результаты в более широком базисе (MP2/6-311++G(d,p)) и сумели обнаружить на ППЭ системы из 2-борилаллил-аниона (**6**) и этилена (**8**) единственное низколежащее по энергии переходное состояние **TS16**, отвечающее за синхронное сближение

Таблица 7. Полные энергии (E), относительные энергии (E_{rel}), относительные энергии Гиббса (G_{rel}), относительные энергии с учетом поправок ZPE ($(E + ZPE)_{rel}$) стационарных точек МЭП реакций на схеме 7 по данным расчетов MP2/6-311++G(d,p)

Энергии	6 + 8	TS16	19	TS17	20	TS18
E , а. е.	-220.60379	-220.61376	-220.71614	-220.60377	-220.60951	-220.60364
E_{rel} , ккал/моль	0.0	-6.3	-70.5	0.0	-3.6	0.1
G_{rel} , ккал/моль	0.0	7.0	-50.4	13.6	11.3	15.7
$(E + ZPE)_{rel}$, ккал/моль	0.0	-4.5	-62.9	2.3	0.2	3.8

Схема 7



реагентов и образование борилциклопентила (**19**) (схема 7). В то же время двустадийный процесс через нециклический интермедиат **20** также возможен, хотя и менее выгоден энергетически, как уже отмечалось ранее (схема 7, табл. 7). Примечательно, что во всех рассмотренных нами случаях, когда возможно синхронное присоединение, постадийный *эндо*-механизм нереализуем, и любая попытка найти соответствующее переходное состояние приводит к синхронному ЦП, в то время как *экзо*-механизмы вполне вероятны.

В работе¹³ постадийный характер всех изученных процессов объяснялся анизотропией поляризуемости (α) реагентов: в тех случаях, когда поляризуемость α_{zz} вдоль оси z (вдоль направления C(1)–C(3) каркаса диполя) существенно больше поляризуемости α_{yy} вдоль оси y , следует ожидать постадийный механизм ЦП (рис. 4). Исходя из этой логики, снижение α_{zz} и рост α_{yy} должны приводить к предпочтительности концертного механизма. Мы рассчитали значения поляризуемостей вдоль трех осей в изучаемых нами системах и сравнили с уже известными значениями.¹³ Нами была использована та же методика: геометрии систем предварительно оптимизировались в базисе 6-31+G(d)

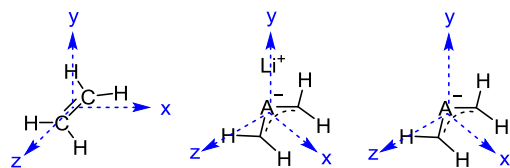


Рисунок 4. Направление осей поляризуемости для рассматриваемых систем. А = CH^+ , NH

Таблица 8. Значения проекций тензора поляризуемости (в а. е.) систем **1–8** в порядке возрастания α_{yy}

Соединение	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}
8 ¹³	24.91	22.68	36.22
1 ¹³	34.03	32.84	78.79
2 ¹³	42.53	49.77	83.34
4	50.73	50.31	81.56
5	81.42	70.98	116.76
7	73.75	83.79	128.34
6 ¹³	80.26	86.12	134.73
3 ¹³	48.65	89.51	111.42

с дальнейшей корректировкой в MP2(fc)/ 6-31+G(d) с расчетами в точке нормальных колебаний методом V3LYP/6-311++G(d,p).

Мы сопоставили ранее полученные данные¹³ с нашими результатами и пришли к неожиданному выводу: значение α_{yy} оказалось наибольшим у незамещенного аллил-аниона (**3**), для которого концертного пути не существует, в то время как 2-цианоаллил-анион (**5**) имеет меньшее значение α_{yy} и большее α_{zz} , что, по идее, должно способствовать постадийному механизму. Однако, как было показано выше, ЦП 2-цианоаллил-аниона (**5**) к этилену (**8**) протекает концертно. Примечательно, что азометин-илид (**1**), для которого α_{yy} имеет наименьшее значение из всех возможных, также в одну стадию реагирует с этиленом. Мы полагаем, что для широкого круга систем концепция анизотропии поляризуемости не обладает предсказательной силой и не может быть использована для прогнозирования механизмов ЦП.

ЦП 2-аминоаллил-аниона к этилену. Из ранее представленных результатов понятно, что замещение водорода у атома C-2 π -электроноакцепторной группой "запускает" синхронный механизм ЦП. Для прояснения ситуации с замещением π -электронодонорными группами у атома C-2 мы изучили взаимодействие 2-аминоаллил-аниона (**7**) с этиленом (**8**). Как и следовало ожидать, концертное присоединение в такой ситуации невозможно: промежуточной структуре симметрии C_s отвечает седловая точка третьего порядка ($\lambda = 3$). При этом *эндо*-механизм образования аминциклопентил-аниона (**21**) представляет собой трехстадийный процесс, на первом этапе которого через высоколежащее переходное состояние **TS19** образуется

Таблица 9. Полные энергии (E), относительные энергии (E_{rel}), относительные энергии Гиббса (G_{rel}), относительные энергии с учетом поправок ZPE ($(E + \text{ZPE})_{\text{rel}}$) стационарных точек МЭП реакций на схеме 8 по данным расчетов MP2/6-311++G(d,p)

Энергии	7+8	TS19	22	TS20	22'	TS21	21	TS22	23	TS23
E , а. е.	-250.41973	-250.49830	-250.50473	-250.52018	-250.50440	-250.48801	-250.52011	-250.49089	-250.50545	-250.49960
E_{rel} , ккал/моль	0.0	0.4	-8.2	-6.3	-8.0	2.3	-17.8	0.5	-8.6	-4.9
G_{rel} , ккал/моль	0.0	12.5	6.6	8.2	6.7	16.8	0.1	12.3	6.1	10.3
$(E + \text{ZPE})_{\text{rel}}$, ккал/моль	0.0	1.8	-4.5	-3.1	-4.3	4.9	-11.9	1.9	-5.0	-1.5

нециклический интермедиат **22**. Система **22** далее меняет конформацию терминальной пирамидальной группы CH_2 этиленового фрагмента через низкоэнергетическое переходное состояние **TS20** и переходит в практически изоэнергетический конформер **22'**, который окончательно циклизуется в продукт **21** через низколежащее переходное состояние **TS21** (схема 8, табл. 9). По данным расчетов, *экзо*-присоединение аминокаллила-аниона **7** к этилену (**8**) протекает как четырехстадийный процесс, однако после формирования первичного аддукта **23** трансформируется через переходное состояние **TS23** в *эндо*-ЦП, ведущее через интермедиат **22** к продукту **21**.

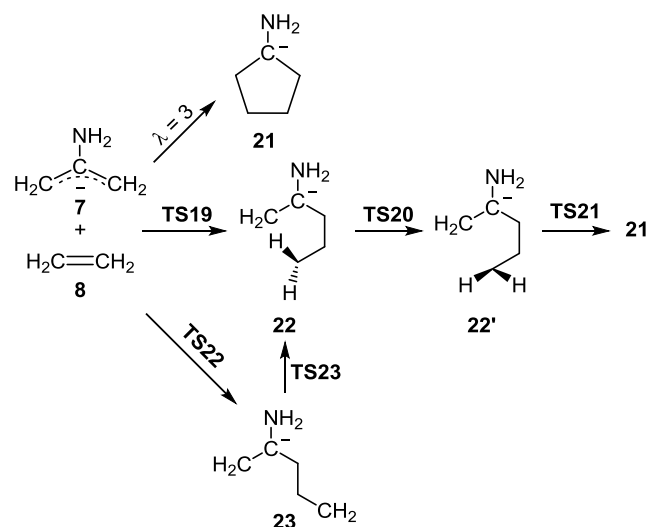
На рис. 5 приведены диаграммы МО стационарных точек ППЭ симметрии C_s для взаимодействия этилена с незамещенным и замещенным аллил-анионами.

Видно, что в случае ЦП аллил-аниона (**3**) к этилену в промежуточной структуре симметрии C_s электронами заполняется высоколежащая разрыхляющая МО $\phi^*_3(S)$, и стабилизация промежуточной структуры должна обеспечиваться исключительно связывающим взаимодействием НОМО аллил-аниона и ЛУМО этилена. В случае ЦП этилена к π -донорнозамещенному аллил-аниону картина МО и выводы остаются прежними.

В то же время в случае акцепторнозамещенного аллил-аниона происходит стабилизация разрыхляющей МО $\phi^*_2(S)$. Более того, из-за $-I$ -эффекта акцепторного заместителя происходит резкое уменьшение вкладов АО на терминальных атомах С-1 и С-3 в аллильном фрагменте, и разрыхляющая МО $\phi^*_2(S)$ локализуется на удаленных друг от друга атоме С-2 аллил-аниона (**3**) и атомах углерода этилена.

При этом расстояния между терминальными атомами аллил-аниона (**3**) и этилена (**8**) достаточно короткие в промежуточной структуре симметрии C_s (2.159 Å) и становятся еще короче при введении π -электронодонорного заместителя в центральное положение аллильного фрагмента. Например, в системе 2-гидроксиаллил-анион + этилен оно равно 2.157 Å, а в системе 2-аминоаллил-анион (**7**) + этилен оно равно уже 2.080 Å. В случае же π -электроноакцепторного 2-цианоаллил-аниона (**5**) это расстояние существенно возрастает (до 2.296 Å), и разрыхляющая МО $\phi^*_2(S)$ снижает свою энергию. Таким образом, более ранний (по координате реакции) промежуточный симметричный комплекс, в котором внефазные взаимодействия АО обеих молекул ослаблены, становится единственным переходным состоянием процесса. В то

Схема 8



же время в случае аллил-аниона и его π -донорнозамещенных производных происходит дестабилизация этой промежуточной структуры при более коротких межатомных расстояниях. Из сказанного также следует, что и аллил-анион, и его π -донорнозамещенные по атому С-2 производные не могут вступать в реакцию одностадийного ЦП с этиленом, что главным образом является следствием геометрических особенностей промежуточной структуры симметрии C_s и орбитальных взаимодействий, а не анизотропии поляризуемости.

ЦП азометин-илида (**1**) к этилену (**8**) описывается совершенно иной диаграммой МО взаимодействий для промежуточной структуры (переходного состояния) симметрии C_s (рис. 6). Из-за высокой электроотрицательности центрального атома азота низшая дважды заселенная МО $\chi_1(S)$ является практически несвязывающей. Далее по энергии следует МО $\chi_2(A)$, стабилизированная взаимодействием в фазе НОМО азометин-илида и ЛУМО этилена. И, наконец, НОМО $\chi_3(S)$ формируется при взаимодействии ЛУМО азометин-илида и НОМО этилена. Таким образом, в случае (3+2)-ЦП азометин-илида к этилену занятыми оказываются три связывающие МО, стабилизированные одновременно прямым и обратным донированием электронной плотности.

Из рис. 6 следует, что любые процессы (3+2)-ЦП с участием азометин-илида (**1**) должны протекать только

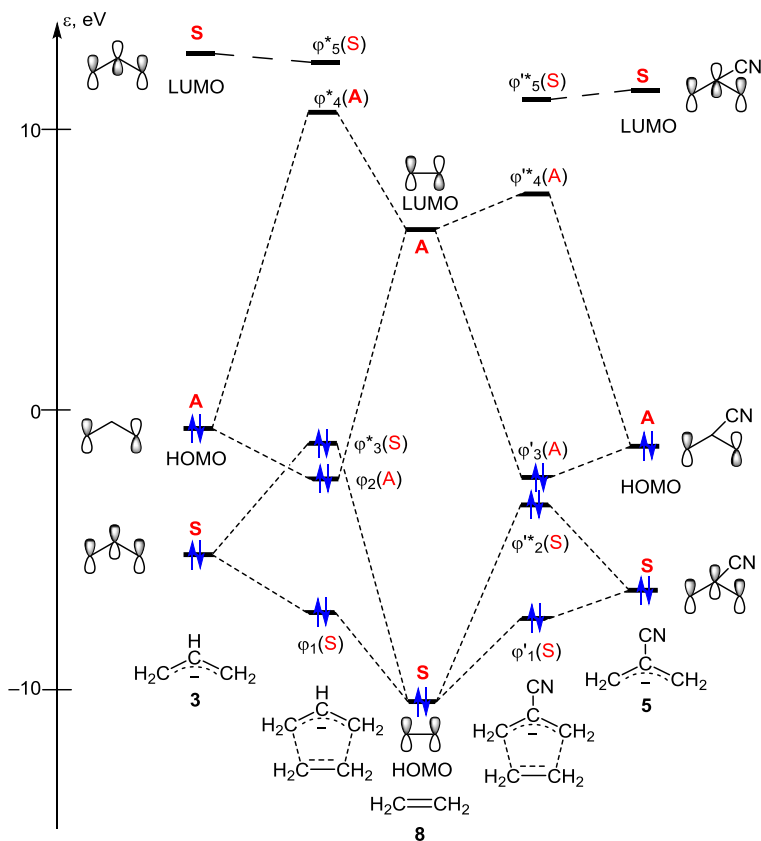


Рисунок 5. Диаграмма МО для взаимодействия аллил-аниона (3) (слева) и 2-цианоаллил-аниона (5) (справа) с этиленом (8). S, A – симметрия МО. Расчеты MP2/6-31++G(d,p).

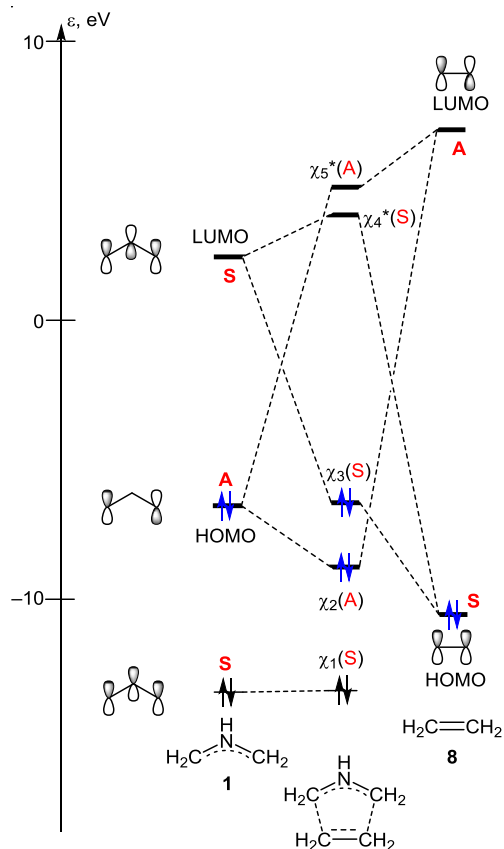


Рисунок 6. Диаграмма МО для взаимодействия азометин-илида (1) с этиленом (8). S, A – симметрия МО. Расчеты MP2/6-31++G(d,p).







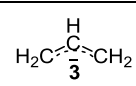
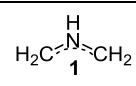
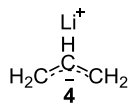
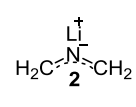
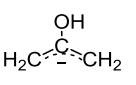
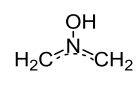
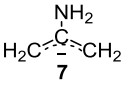
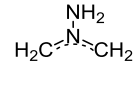
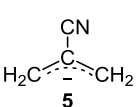
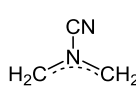
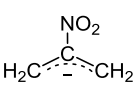
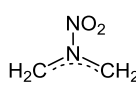
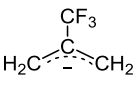
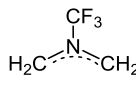


как одностадийные (в случае модельной системы **1** промежуточной структуре симметрии C_s на ППЭ отвечает седловая точка первого порядка), а установленные исключения связаны с несимметричным замещением азометин-илида пространственными заместителями²⁹ либо с резко возросшей полярностью реагентов и, следовательно, со значительным значением $\Delta\omega$ (см. выше). Сделанные выводы были дополнительно проверены для других π -донорно- или π -акцепторнозамещенных систем и ни в одном из случаев не были обнаружены какие-либо противоречия (табл. 10 и сопроводительные материалы).

Для селективного синхронного образования пирролидиновых циклов эффективно использование азометин-илида и его донорно- или акцепторно-2-замещенных производных. В тех случаях, когда структура азометин-илида сильно искажена заместителями, реакции (3+2)-циклоприсоединения к олефинам могут протекать по конкурирующим друг с другом синхронным и постадийным механизмам. Для стерео- и региоселективного образования пятичленных карбоциклов необходимо использование в процессах (3+2)-ЦП π -акцепторнозамещенных по атому С-2 изоэлектронных азометин-илиду аллил-анионов, что полностью коррелирует с экспериментальными данными. В то же время введение π -донорного заместителя в центральное положение аллил-аниона блокирует синхронный путь форми-

рования циклопентил-аниона. Общим, количественно доказанным выводом работы является то, что в реакциях образования пятичленных циклов присоединением этилена к азометин-илиду и аллил-аниону механизмы процессов контролируются орбитальными взаимодействиями, что прогнозировалось на основе качественных диаграмм МО в ранней работе.⁵³

Методика расчетов. *Ab initio* расчеты были проведены в базисах 6-31++G(d,p) и 6-311++G(d,p) с учетом корреляционных поправок по теории возмущения Меллера–Плессетта второго порядка MP2.^{49,50} Полная оптимизация геометрий молекулярных структур, отвечающих стационарным точкам на ППЭ, проведена до значения градиента 10^{-7} хартри/бор по программному комплексу Gaussian 09⁵⁴ на кластере Silver НИИ физической и органической химии Южного федерального университета. При этом природа стационарных точек установлена на основании расчета частот нормальных колебаний (матрицы Гессе).⁵⁵ МЭП реакций были построены при помощи градиентного спуска из переходных состояний в прямом и обратном направлениях переходных векторов. Для поиска переходных состояний использованы методы линейного и квадратичного синхронных транзитов.^{56,57} Расчеты индексов Парра⁴⁵ проведены по программному комплексу Gaussian 03,⁵⁸ а расчеты поляризуемостей проводились по программному комплексу Gaussian 94.⁵⁹

Таблица 10. Энергии π -МО азометин-илидов, аллил-анионов и этилена (эВ) и порядок соответствующих промежуточных стационарных точек (λ). Расчеты MP2/6-31++G(d,p).

Система				λ	Система				λ
Аллил-анионы					Азометин-илиды				
	-5.41	-0.45	12.78	2		-14.83	-6.41	2.10	1
	-11.12	-6.26	7.15	1		-12.33	-6.56	2.95	1
	-4.63	-1.17	12.18	2		-14.82	-12.91	4.87	2 (для C_S) 1 (для C_1)
	-4.18	-0.80	12.94	3		-11.91	-6.75	2.82	2 (для C_S) 1 (для C_1)
	-6.25	-1.35	11.69	1		-12.96	-7.40	0.79	1
	-6.82	-1.51	6.36	2 (для C_S) 1 (для C_1)		-14.71	-8.07	1.13	2 (для C_S) 1 (для C_1)
	-5.84	-0.45	10.94	1		-14.83	-6.41	2.10	1
Этилен									
									
-10.32					6.61				

Файл сопроводительной информации, содержащий геометрические и энергетические характеристики всех изученных систем, доступен на сайте <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 14-13-00103).

Список литературы

- Shevelev, S. A.; Starosotnikov, A. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 92. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 102.]
- Prazdnova, E. V.; Kharchenko, E. Y.; Chistyakov, V. A.; Semenyuk, Yu. P.; Morozov, P. G.; Kurbatov, S.V.; Chmyhalo, V. K. *Biol. Med.* **2015**, *7*(3), BM-123-15.
- Nwe, K.; Brechbiel, M. W. *Cancer Biother. Radiopharm.* **2009**, *24*(3), 289.
- Prescher, J. A.; Bertozzi, C. R. *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 13.
- Zheng, M.; Zhang, L.; Zhang, P.; Li, J.; Zhang, Y. *Molecules* **2015**, *20*, 3190.
- Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302.
- Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 565.
- Das, R.; Majumdar, N.; Lahiri, A. *Int. J. Res. Pharm. Chem.* **2014**, *4*, 467.
- Ajay Kumar, K. *Int. J. ChemTech Res.* **2013**, *5*, 3032.
- Hashimoto, T.; Maruoko, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5366.
- Kauffman, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1974**, *13*, 627.
- Sauers, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*(43), 7679.
- Neumann, F.; Lambert, C.; von Ragué Schleyer, P. J. *Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3357.
- Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1969**, *8*, 781.
- Vollmer, J. J.; Servis, K. L. *J. Chem. Educ.* **1970**, *47*, 491.
- Firestone, R. A. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2285.
- Lauria, A.; Delisi, R.; Mingoia, F.; Terenzi, A.; Martorana, A.; Barone, G.; Almerico, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3289.
- Sommer, W. J.; Weck, M. *Langmuir* **2007**, *23*, 11991.
- Lenoble, J.; Campidelli, S.; Maringa, N.; Donnio, B.; Guillon, D.; Yevlampieva, N.; Deschenaux, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9941.
- Yavuz, S.; Özkan, H.; Tok, G.; Dişli, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 1437.
- Cheng, X.-Ch.; Wang, Q.; Fang, H.; Tang, W.; Xu, W.-F. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2130.
- Wan, Y.; Wang, J.; Sun, F.; Chen, M.; Hou, X.; Fang, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 7685.

23. Seki, M.; Tsuruta, O.; Tatsumi, R.; Soejima, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 4230.
24. Babu, M. N.; Sharma, L.; Madhavan, V. *Int. J. ChemTech Res.* **2012**, 4, 903.
25. Wróbel, M. Z.; Chodkowski, A.; Herold, F.; Gomólka, A.; Kleps, J.; Mazurek, A. P.; Pluciński, F.; Mazurek, A.; Nowak, G.; Siwek, A.; Stachowicz, K.; Sławińska, A.; Wolak, M.; Szewczyk, B.; Satała, G.; Bojarski A. J., Turlo, Ya. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 63, 484.
26. Semenyuk, Yu. P.; Kochubei, A. S.; Morozov, P. G.; Burov, O. N.; Kletskii, M. E.; Kurbatov, S. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 50, 1731. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 1881.]
27. Shvets, A. A.; Kurbatov, S. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 799. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 859.]
28. Starosotnikov, A. M.; Khakimov, D. V.; Bastrakov, M. A.; Pechenkin, S. Yu.; Shevelev, S. A.; Pivina, T. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 47, 215. [Химия гетероцикл. соединений **2011**, 271.]
29. Chistyakov, V. A.; Semenyuk, Yu. P.; Morozov, P. G.; Prazdnova, E. V.; Chmykhalo, V. K.; Kharchenko, E. Yu.; Kletskii, M. E.; Borodkin, G. S.; Lisovin, A. V.; Burov, O. N.; Kurbatov S. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2015**, 64, 1369. [Изв. АН, Сер. хим. **2015**, 1369.]
30. Li, X.; Yi, R.; Liu, B.; Li, Zh.; Yu, X.; Yi, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, 50, 925.
31. Semenyuk, Yu. P.; Morozov, P. G.; Burov, O. N.; Kletskii, M. E.; Lisovin, A. V.; Kurbatov, S. V.; Terrier, F. *Tetrahedron*, **2016**, 72, 2254.
32. Malatesti, N.; Boa, A. N.; Clark, S.; Westwood, R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5139.
33. Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Raimondi, L. *Tetrahedron* **1993**, 49, 8629.
34. Freeman, F.; Dang, Ph.; Huang, A. C.; Mack, A.; Wald, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1993.
35. Khlebnikov, A. F.; Konev, S. A.; Virtsev, A. A.; Yufit, D. S.; Mlostoń, G.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **2014**, 97, 453.
36. Boche, G.; Martens, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1972**, 11, 724.
37. Buncel, E.; Terrier, F. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2285.
38. Terrier, F.; Dust, J. M.; E. Buncel, E. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1829.
39. Kurbatov, S.; Lakhdar, S.; Goumont, R.; Terrier, F. *Org. Prep. Proced. Int.* **2012**, 44, 289.
40. Morozov, P. G.; Kurbatov, S. V.; Semenyuk, Yu. P.; Burov, O. N.; Kletskii, M. E.; Fedik, N. S.; Suzdalev, K. F. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 903. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 903.]
41. Steglenko, D. V.; Shevelev, S. A.; Kletskii, M. E.; Burov, O. N.; Lisovin, A. V.; Starosotnikov, A. M.; Morozov, P. G.; Kurbatov S.V.; Minkin, V. I.; Bastrakov, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 845. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 845.]
42. Carruthers, W. *Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis*; Pergamon Press, 1990, 1st ed.
43. Ford, W. T.; Luteri, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5330.
44. Beak, P.; Willson, K. D. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4627.
45. Parr, R. G.; von Szentpály, L.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1922.
46. Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, 1989.
47. Steglenko, D. V.; Kletsky, M. E.; Kurbatov, S. V.; Tatarov, A. V.; Minkin, V. I.; Goumont, R.; Terrier, F. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7592.
48. Halevi, E. A. *Orbital Symmetry and Reaction Mechanism: The OCAMS view*; Springer-Verlag: Berlin, 1992, p. 5.
49. Møller, Ch.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, 46, 618.
50. Cremer, D. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2011**, 1, 509.
51. Kunitski, M.; Riehn, Ch.; Matylitsky, V. V.; Tarakeshwar, P.; Brutschy, B. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, 12, 72.
52. Pfaffert, G.; Oberhammer, H.; Boggs, J. E.; Caminati, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2305.
53. Sustmann, R. *Pure. Appl. Chem.* **1974**, 40, 569.
54. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ó.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*; Gaussian, Inc.: Wallingford, 2009.
55. Schlegel, H. B. *Theor. Chim. Acta* **1984**, 66, 333.
56. Peng, C.; Schlegel, H. B. *Isr. J. Chem.* **1993**, 33, 449.
57. Peng, C.; Ayala, P. Y.; Schlegel, H. B.; Frisch, M. J. *J. Comput. Chem.* **1996**, 17, 49.
58. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A.; Vreven, Jr. T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, J. D.; Keith, T.; AlLaham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03*; Gaussian, Inc.: Wallingford, 2004.
59. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Keith, T.; Petersson, G. A.; Montgomery, J. A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M. A.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C. Y.; Ayala, P. Y.; Chen, W.; Wong, M. M.; Andres, J. L.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Binkley, J. S.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. P.; Head-Gordon, M.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 94*; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, 1995.